

МЕТОДОЛОГИЯ РАБОТЫ ДЕТСКОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА

Д.Ю. Качанов^{1,2}, Р.Т. Абдуллаев^{1,2}, К.В. Добренков¹, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

¹ФГУ Научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва;

²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха

Контакты: Денис Юрьевич Качанов totti111@list.ru

Злокачественные новообразования (ЗН) являются одним из наиболее тяжелых заболеваний детского возраста. Разработка эффективных мероприятий противоопухолевого контроля невозможна без существования четкой системы мониторинга ЗН в детском возрасте. Популяционные канцер-регистры — основной элемент системы мониторинга, позволяющий оценивать заболеваемость, распространенность ЗН и результаты терапии на популяционном уровне. В статье представлены международные рекомендации по регистрации случаев ЗН у детей и анализ полученных данных.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, популяционные канцер-регистры

METHODOLOGY OF WORK OF CHILDHOOD POPULATION-BASED CANCER REGISTRY

D.Y. Kachanov^{1,2}, R.T. Abdullaev^{1,2}, K.V. Dobrenkov¹, S.R. Varfolomeeva^{1,2}

¹Federal Clinical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha

Cancer represents one of the most devastating diseases in children. Development of effective cancer control actions is impossible without existence of accurate system of childhood cancer monitoring. Population-based cancer registries are the backbone of this system allowing estimating incidence, prevalence of childhood cancer and survival at the population level. In present article the international recommendations for population-based cancer registers on data collection and analysis are described.

Key words: children, childhood cancer, population-based cancer registries

Злокачественные новообразования (ЗН) остаются одним из наиболее тяжелых заболеваний детского возраста. Несмотря на относительно редкую встречаемость, ЗН, тем не менее, в развитых странах занимают 2-е место в структуре смертности детей старше года, уступая только травмам и несчастным случаям [1]. Кроме того, у лиц, излеченных от ЗН в детском возрасте, выявляется целый спектр отдаленных последствий терапии, включающих специфическую органную токсичность, нарушения интеллекта, роста, развития, репродуктивной функции [2]. В настоящее время очевидно, что проведение мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности от ЗН, улучшение качества жизни онкологических больных невозможно без адекватного учета и регистрации данной группы пациентов. Один из ведущих специалистов в области эпидемиологии ЗН С.С. Муиг подчеркивал, что канцер-регистры являются необходимым звеном любой рациональной программы по контролю за ЗН [3].

Под регистрацией случаев заболевания ЗН понимают постоянный и систематический сбор данных о частоте встречаемости ЗН и их характеристиках с целью обеспечения контроля за ЗН. Выделяют 2 вида регистров: популяционные и больничные (госпитальные) [4]. Госпитальные регистры соби-

рают информацию обо всех больных, поступивших в данное лечебное учреждение, независимо от места их проживания. Основной целью создания госпитальных регистров является оценка клинической и медико-экономической эффективности различных видов медицинской помощи, оказываемой больным, и получение статистических данных о поступивших в стационар пациентах. К недостаткам данной системы учета относятся селекция пациентов в одном лечебном учреждении и невозможность перенести полученные данные на всю популяцию онкологических больных.

Напротив, популяционные канцер-регистры накапливают информацию обо всех случаях заболевания, развившихся в определенной популяции людей, чаще всего проживающих в одном регионе [4]. Основными задачами популяционных канцер-регистров являются оценка распространенности ЗН в популяции, изучение их влияния на общественное здоровье и проведение эпидемиологических исследований. Популяционные регистры лишены многих недостатков, присущих госпитальным. Они, как правило, включают большее число случаев заболевания, используют в своей работе различные источники информации, лишены проблемы селекции больных и имеют полные данные об исходах заболе-

вания (при наличии доступа к свидетельствам о смерти). Основные различия госпитальных и популяционных регистров отражены в табл. 1.

Главной целью популяционных канцер-регистров (далее — канцер-регистры) является изучение показателя заболеваемости ЗН в популяции. Однако с момента создания первых регистров в 40–50-х годах XX в. их роль претерпела существенные изменения от представления только дескриптивных эпидемиологических данных до использования полученной информации в оценке выживаемости, эффективности различных программ профилактики, скрининга и ранней диагностики ЗН, объема и качества оказания медицинской помощи [5, 6].

Минимальный необходимый набор данных о случае заболевания содержит информацию, позволяющую идентифицировать пациента и сведения о ЗН [6, 7] (табл. 2). При этом следует особо отметить, что акцент делается не на количестве, а на качестве собираемой информации. Некоторые наи-

более успешные и хорошо функционирующие канцер-регистры собирают достаточно ограниченный объем информации.

Применительно к регистрации ЗН у детей важным пунктом является указание латеральности (стороны поражения) опухолевым процессом (для нефро- и ретинобластомы, ЗН костей и др.) [8].

Возможности канцер-регистра проводить анализ полученных данных напрямую зависят от объема включенной в него информации о каждом конкретном случае заболевания и, следовательно, от источников информации для получения данных.

Популяционные канцер-регистры должны стараться использовать максимальное больше число источников информации о случаях заболевания ЗН, что позволяет добиться наиболее полного учета всех случаев заболевания [6]. На практике основными источниками информации являются выписки из историй болезни стационаров и заключения патологоанатомических и цитологических лабора-

торий. Важным источником информации служат также свидетельства о смерти с указанием ЗН как основной или сопутствующей причины смерти [9]. Критическим моментом в работе канцер-регистра является обработка нескольких извещений об одном случае заболевания для исключения повторного внесения его в базу данных. Канцер-регистры позволяют регистрировать несколько ЗН у одного больного, и это происходит вне зависимости от характера развития ЗН (первично-множественная, вторая/вторичная опухоль). Правила кодирования множественных ЗН описаны ниже. Во многих зарубежных странах введены индивидуальные идентификационные номера для граждан, что существенно облегчает процесс обработки информации, полученной из различных источников. В странах, где персонифицированные коды не используются, для исключения повторного внесения больного сравнивают паспортные данные пациента и адрес проживания.

Тенденцией последнего времени является расширение баз данных канцер-регистров за счет внесения в них дополнительной клинической информации, что в дальнейшем позволяет проводить более детальный

Таблица 1. Основные характеристики госпитальных и популяционных канцер-регистров

Характеристики	Регистр	
	госпитальный	популяционный
Пациенты	Селекция	Селекции нет
Число случаев	Небольшое	Большое
Источники информации	Немного, гомогенные	Много, гетерогенные
Объем собираемой информации	Большой	Небольшой
Катамнез	Часто неполный	Часто полный
Цели	Оценка качества оказания помощи, результаты терапии	Популяционный мониторинг, эпидемиологические исследования

Таблица 2. Минимальный набор данных о случае заболевания ЗН [6]

Данные	Описание
Необходимые	Персональная идентификационная информация (имя и/или персональный идентификационный номер) Пол Дата рождения и/или возраст Адрес проживания Национальность (если популяция состоит из 2 национальностей и более) Дата заболевания Основание для постановки диагноза (по меньшей мере разграничение случаев с микроскопической верификацией и без таковой) Топография (локализация) первичной опухоли Морфология опухоли (гистология) Биологическое поведение опухоли (доброкачественная, неопределенная, <i>in situ</i> или злокачественная) Источник информации
Рекомендуемые	Дата последнего контакта Статус на момент последнего контакта (по меньшей мере жив или умер) Стадия или распространение опухоли на момент постановки диагноза Инициальное лечение

анализ качества оказания медицинской помощи не на госпитальном, а на популяционном уровне [10]. В ряде стран это достигается путем взаимодействия канцер-регистров с центрами проведения клинических исследований, позволяющих оптимизировать терапию ЗН (clinical trial for therapy optimization — TOS), которые собирают подробную информацию о больных [11].

В связи с этим интересным представляется опыт работы Немецкого детского канцер-регистра (German Childhood Cancer Registry — GCCR) [11, 12]. GCCR сотрудничает со всеми 26 центрами клинических исследований, проводимых в Германии на сегодняшний день, и всеми онкологическими клиниками, оказывающими помощь детям со ЗН. Разработана четкая схема передачи информации между онкологическими клиниками, центрами клинических исследований и канцер-регистром на всех этапах оказания специализированной помощи, с момента постановки диагноза до длительного наблюдения за больным после окончания специального лечения [11, 13]. Это позволяет получать точные и подробные данные о каждом случае заболевания в течение короткого периода времени.

Качество работы канцер-регистра напрямую определяет точность представляемых им данных. Критериями, характеризующими качество функционирования регистра, служат стандартизация кодирования и обработки данных (сопоставимость с другими канцер-регистрами), полнота учета случаев заболевания, точность и своевременность получаемой информации [14, 15].

Критическим моментом функционирования любого канцер-регистра является сопоставимость получаемой информации с данными канцер-регистров других регионов и стран. Сопоставимость собираемой и обрабатываемой информации достигается путем стандартизации работы регистра. Под этим подразумевается использование единых правил определения даты заболевания, единых классификационных схем и принципов кодирования [14].

ЗН у детей по сравнению со взрослой популяцией относительно редки. Показатель заболеваемости детей ЗН в возрасте 0—14 лет в развитых странах варьирует от 12 до 15 на 100 тыс. детского населения [1, 12]. На долю ЗН у детей младше 15 лет приходится только 1% ЗН, развивающихся во всех возрастных группах. ЗН детского возраста существенно отличаются по своей структуре от ЗН, характерных для взрослой популяции. В структуре заболеваемости ЗН детей и подростков преобладают опухоли мезенхимального происхождения и онкогематологические заболевания, тогда как большинство случаев ЗН у взрослых больных представлено эпителиальными ЗН. Оба этих факта свидетельствуют о том, что процесс регистрации ЗН и анализ полученных данных в детской практике

должен отличаться от таковых, принятых для пациентов старших возрастных групп.

ЗН у взрослых больных стратифицируются в зависимости от локализации первичной опухоли (по топографии), тогда как у детей, начиная с конца 80-х годов XX в., принята стратификация ЗН в зависимости от гистологического варианта опухоли (по морфологии). Своим началом классификация ЗН детского возраста обязана J.M. Birch и H.V. Marsden [16], разработавшим и внедрившим новую классификационную схему в практику Детского регистра опухолей Манчестера, Великобритания (Manchester children's tumor registry). В 1995 г. была опубликована Международная классификация ЗН детского возраста (International classification of childhood cancer — ICCS) [17] — второе издание прежней классификации. Последняя версия Международной классификации ЗН детского возраста 3-го пересмотра (далее ICCS-3), опубликованная в 2005 г., является международным стандартом анализа и представления эпидемиологических данных о ЗН детского возраста (табл. 3) [18]. Новая версия ICCS-3 базируется на 3-м издании Международной классификации болезней в онкологии (International classification of diseases for oncology, 3 ed — ICD-O-3) [19].

В основе ICCS-3 лежат следующие принципы [18]:

- 1) применение системы правил, номенклатуры и системы кодирования (морфология, топография, биологическое поведение), используемых в ICD-O-3;
- 2) категории, разработанные в ICCS-3, соответствуют Международной гистологической и генетической классификации ЗН, публикуемой ВОЗ;
- 3) трехуровневая иерархическая система: 1-й уровень включает в себя 12 основных диагностических групп ЗН (см. табл. 3), 2-й — объединяет 47 диагностических подгрупп, 3-й — представляет собой еще более расширенную классификацию;
- 4) включение в состав только злокачественных опухолей (код биологического поведения — behavior — 3 по ICD-O-3) за одним исключением (пункт 5);
- 5) включение незлокачественных интракраниальных и интраспинальных опухолей.

Последний пункт является чрезвычайно важным, поскольку включение незлокачественных (доброкачественные опухоли, опухоли с неизвестным биологическим поведением) опухолей центральной нервной системы (ЦНС), требует особой организации работы регистра и сбора информации о пациентах с данным видом новообразований. Большинство больных с доброкачественными опухолями ЦНС получают лечение в специализированных нейрохирургических отделениях и не попадают в поле зрения детских онкологов, поскольку подобные опухоли не требуют проведения химио- и лучевой терапии. Корректный учет новых случаев

Таблица 3. *Международная классификация злокачественных новообразований у детей, 3-е издание [18]*

Диагностическая группа	морфология	Коды по ICD-O-3	топография
I. Лейкозы, миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром			
Лимфобластные лейкозы	9820, 9823, 9826, 9827, 9831—9837, 9940, 9948		
Острый миелобластный лейкоз	9840, 9861, 9866, 9867, 9870—9874, 9891, 9895—9897, 9910, 9920, 9931		
Хронические миелопролиферативные заболевания	9863, 9875, 9876, 9950, 9960—9964		
Миелодиспластический синдром и другие миелопролиферативные заболевания	9945, 9946, 9975, 9980, 9982—9987, 9989		
Неуточненные и другие уточненные лейкозы	9800, 9801, 9805, 9860, 9930		
II. Лимфомы и ретикулоэндотелиальные ЗН			
Лимфома Ходжкина	9650—9655, 9659, 9661—9665, 9667		
Неходжкинские лимфомы (за исключением лимфомы Беркитта)	9591, 9670, 9671, 9673, 9675, 9678—9680, 9684, 9689—9691, 9695, 9698—9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9716—9719, 9727—9729, 9731—9734, 9760—9762, 9764—9769, 9970		
Лимфома Беркитта	9687		
Различные лимфоретикулярные опухоли	9740—9742, 9750, 9754—9758		
Неуточненные лимфомы	9590, 9596		
III. Опухоли ЦНС и различные интракраниальные и интраспинальные опухоли			
Эпендимомы и опухоли сосудистого сплетения*	9383, 9390—9394		
Астроцитомы*	9380		C72.3
	9384, 9400—9411, 9420, 9421—9424, 9440—9442		
Интракраниальные и интраспинальные эмбриональные опухоли*	9470—9474, 9480, 9508		
	9501—9504		C70.0—C72.9
Другие глиомы*	9380		C70.0—C72.2, C72.4—C72.9, C75.1, C75.3
	9381, 9382, 9430, 9444, 9450, 9451, 9460		
Другие уточненные интракраниальные и интраспинальные опухоли*	8270—8281, 8300, 9350—9352, 9360—9362, 9412, 9413, 9492, 9493, 9505—9507, 9530—9539, 9582		
Неуточненные интракраниальные и интраспинальные опухоли*	8000—8005		C70.0—C72.9, C75.1—C75.3
IV. Нейробластома и другие опухоли периферической нервной системы			
Нейробластома и ганглионейробластома	9490, 9500		
Другие опухоли периферической нервной системы	8680—8683, 8690—8693, 8700, 9520—9523		
	9501—9504		C00.0—C69.9, C73.9—C76.8, C80.9
V. Ретинобластома			
	9510—9514		
VI. Опухоли почек			
Нефробластомы и другие неэпителиальные опухоли почек	8959, 8960, 8964—8967		
	8963, 9364		C64.9
Почечно-клеточный рак	8010—8041, 8050—8075, 8082, 8120—8122, 8130—8141, 8143, 8155, 8190—8201, 8210, 8211, 8221—8231, 8240, 8241, 8244—8246, 8260—8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480—8490, 8504, 8510, 8550, 8560—8576		C64.9
	8311, 8312, 8316—8319, 8361		
Неуточненные злокачественные опухоли почек	8000—8005		C64.9
VII. Опухоли печени			
Гепатобластома	8970		

Продолжение табл. 3

Диагностическая группа	Коды по ICD-O-3	
	морфология	топография
Гепатоцеллюлярная карцинома	8010—8041, 8050—8075, 8082, 8120—8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190—8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244—8246, 8260—8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480—8490, 8504, 8510, 8550, 8560—8576	C22.0, C22.1
Неуточненные злокачественные опухоли печени	8160—8180 8000—8005	C22.0, C22.1
VIII. Злокачественные опухоли костей		
Остеосаркома	9180—9187, 9191—9195, 9200	C40.0—C41.9, C76.0—C76.8, C80.9
Хондросаркома	9210, 9220, 9240	C40.0—C41.9, C76.0—C76.8, C80.9
Опухоли семейства саркомы Юинга	9221, 9230, 9241—9243 9260	C40.0—C41.9, C76.0—C76.8, C80.9
Другие уточненные злокачественные опухоли костей	9363—9365 8810, 8811, 8823, 8830	C40.0—C41.9 C40.0—C41.9
Неуточненные злокачественные опухоли костей	8812, 9250, 9261, 9262, 9270—9275, 9280—9282, 9290, 9300—9302, 9310—9312, 9320—9322, 9330, 9340—9342, 9370—9372	
	8000—8005, 8800, 8801, 8803—8805	C40.0—C41.9
IX. Саркомы мягких тканей и другие экстраоссальные саркомы		
Рабдомиосаркома	8900—8905, 8910, 8912, 8920, 8991	
Фибросаркома, опухоли оболочек периферических нервов и другие фиброзные опухоли	8810, 8811, 8813—8815, 8821, 8823, 8834—8835 8820, 8822, 8824—8827, 9150, 9160, 9491, 9540—9571, 9580	C00.0—C39.9, C44.0—C76.8, C80.9
Саркома Капоши	9140	
Другие уточненные саркомы мягких тканей	8587, 8710—8713, 8806, 8831—8833, 8836, 8840—8842, 8850—8858, 8860—8862, 8870, 8880, 8881, 8890—8898, 8921, 8982, 8990, 9040—9044, 9120—9125, 9130—9133, 9135, 9136, 9141, 9142, 9161, 9170—9175, 9231, 9251, 9252, 9373, 9581	
	8830	C00.0—C39.9, C44.0—C76.8, C80.9
	8963	C00.0—C63.9, C65.9—C69.9, C73.9—C76.8, C80.9
	9180, 9210, 9220, 9240	C49.0—C49.9
	9260	C00.0—C39.9, C47.0—C75.9
	9364	C00.0—C39.9, C47.0—C63.9, C65.9—C69.9, C73.9—C76.8, C80.9
	9365	C00.0—C39.9, C47.0—C63.9, C65.9—C76.8, C80.9
Неуточненные саркомы мягких тканей	8800—8805	C00.0—C39.9, C44.0—C76.8, C80.9
X. Герминогенные, трофобластические опухоли и опухоли гонад		
Интракраниальные и интраспинальные опухоли*	9060—9065, 9070—9072, 9080—9085, 9100, 9101	C70.0—C72.9, C75.1—C75.3
Злокачественные экстракраниальные и экстрагонадные герминогенные опухоли	9060—9065, 9070—9072, 9080—9085, 9100—9105	C00.0—C55.9, C57.0—C61.9, C63.0—C69.9, C73.9—C75.0, C75.4—C76.8, C80.9
Злокачественные герминогенные опухоли гонад	9060—9065, 9070—9073, 9080—9085, 9090, 9091, 9100, 9101	C56.9, C62.0—C62.9
Злокачественные эпителиальные опухоли гонад	8010—8041, 8050—8075, 8082, 8120—8122, 8130—8141, 8143, 8190—8201, 8210, 8211, 8221—8241, 8244—8246, 8260—8263, 8290, 8310, 8313, 8320, 8323, 8380—8384, 8430, 8440, 8480—8490, 8504, 8510, 8550, 8560—8573, 9000, 9014, 9015	C56.9, C62.0—C62.9
	8441—8444, 8450, 8451, 8460—8473	

Продолжение табл. 3

Диагностическая группа	Коды по ICD-O-3	
	морфология	топография
Другие и неуточненные злокачественные опухоли гонад	8590—8671	
	8000—8005	C56.9, C62.0—C62.9
XI. Другие злокачественные эпителиальные опухоли и злокачественная меланома		
Адренокортикальный рак	8370—8375	
Рак щитовидной железы	8010—8041, 8050—8075, 8082, 8120—8122, 8130—8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244—8246, 8260—8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8510, 8560—8573	C73.9
Рак носоглотки	8330—8337, 8340—8347, 8350, 8010—8041, 8050—8075, 8082, 8083, 8120—8122, 8130—8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244—8246, 8260—8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8500—8576	C11.0—C11.9
Злокачественная меланома	8720—8780, 8790	
Злокачественные эпителиальные опухоли кожи	8010—8041, 8050—8075, 8078, 8082, 8090—8110, 8140, 8143, 8147, 8190, 8200, 8240, 8246, 8247, 8260, 8310, 8320, 8323, 8390—8420, 8430, 8480, 8542, 8560, 8570—8573, 8940, 8941	C44.0—C44.9
Другие и неуточненные злокачественные эпителиальные опухоли	8010—8084, 8120—8157, 8190—8264, 8290, 8310, 8313—8315, 8320—8325, 8360, 8380—8384, 8430—8440, 8452—8454, 8480—8586, 8588—8589, 8940, 8941, 8983, 9000, 9010—9016, 9020, 9030	C00.0—C10.9, C12.9—C21.8, C.23.9—C39.9, C48.0—C48.8, C50.0—C55.9, C57.0—C61.9, C63.0—C63.9, C65.9—72.9, C75.0—C76.8, 80.9
XII. Другие и неуточненные злокачественные опухоли		
Другие уточненные злокачественные опухоли	8930—8936, 8950, 8951, 8971—8981, 9050—9055, 9110	
Другие неуточненные злокачественные опухоли	9363, 8000—8005	C00.0—C39.9, C47.0—C75.9, C00.0—C21.8, C23.9—C39.9, C42.0—C55.9, C57.0—C61.9, C63.0—C63.9, C65.9—C69.9, C73.9—C75.0, C75.4—C80.9

*В том числе незлокачественные опухоли.

заболевания незлокачественными опухолями ЦНС возможен только при условии тесного взаимодействия сотрудников регистра и нейрохирургов.

Необходимо остановиться на нескольких изменениях, внесенных в ICCS-3 по сравнению с предшествующей версией классификации. Прежде всего, миелодиспластический синдром (МДС) сегодня рассматривается как ЗН и включен в I диагностическую группу (лейкозы, миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания). Ранее МДС канцер-регистрами не регистрировался. Вторым важным изменением является включение некоторых диссеминированных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса во II диагностическую группу (лимфомы и ретикулоэндотелиальные опухоли). Кроме того, ICCS-3 учитывает изменения классификации некоторых типов опухолей ЦНС. Важные изменения претерпела IX диагностическая группа (саркомы мягких тканей). В частности, теперь некоторые случаи фиброзной гистиоцитомы

относят к VIII диагностической группе (злокачественные опухоли костей).

Следует отметить, что ICCS-3 используется для стратификации ЗН не только у детей, но и у подростков. Более того, ряд исследователей предлагает расширить рамки ее использования и на популяцию взрослых пациентов молодого возраста (20—24 года), поскольку в данном возрасте не отмечается столь существенного превалирования злокачественных эпителиальных опухолей, как в старших возрастных группах [20].

J.M. Birch [21] предложена отдельная классификация ЗН у подростков и молодых взрослых, также основанная на морфологии первичной опухоли, подразделяющая все ЗН на 10 диагностических групп. В данной классификации более детально стратифицированы злокачественные эпителиальные опухоли.

Чрезвычайно важным является соблюдение единых стандартов определения даты заболевания

(даты верификации диагноза). В большинстве стран Европы используют рекомендации, разработанные Европейским объединением канцер-регистров — European Network of Cancer Registries — ENCR (табл. 4) [22].

Помимо стандартизации правил определения даты диагноза, критическим моментом является унификация принципов определения множественных ЗН у одного пациента. Наиболее часто со случаями развития нескольких ЗН у одного больного приходится сталкиваться специалистам, работающим со взрослым контингентом больных. Вместе с тем и в практике детской онкологии подобные случаи встречаются все чаще, что отражает, с одной стороны, улучшение выживаемости пациентов, а с другой — интенсификацию режимов терапии при некоторых видах ЗН детского возраста и, следовательно, возможность развития вторичных ЗН. Данные Автоматизированной системы по учету злокачественных новообразований у детей (Automated Childhood Cancer Registration System — ACCISS) в Европе, обобщившей результаты работы более 60 популяционных канцер-регистров, показывают, что частота развития множественных в структуре заболеваемости детей ЗН не превышает 1%. Однако за период проведения исследования отмечено статистически значимое повышение показателя заболеваемости множественными ЗН [23].

В настоящее время существует два свода правил по кодированию множественных ЗН, разработанных Программой регистрации статистических данных по онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results program — SEER) в США [24] и Международной ассоциацией канцер-регистров (International Association of Cancer Registries — IACR) [25]. В большинстве стран Европы применяются рекомендации IACR. Тем не менее многие канцер-регистры в своей практической работе используют комбинацию двух

сводов правил, применяя правила IACR для кодирования солидных опухолей и правила SEER — для кодирования ЗН гемопоэтической и лимфоидной системы. Это связано с тем, что правила SEER в отношении кодирования множественных ЗН гемопоэтической и лимфоидной системы более точно отражают новую международную классификацию, разработанную для данной группы ЗН [26].

Основной целью работы любого регистра является регистрация всех случаев заболевания в определенной популяции. На практике это трудноосуществимо. Стандартом полноты охвата служит регистрация более 90% случаев заболевания. Так, например, Немецкий детский канцер-регистр регистрирует более 95% случаев заболевания [12]. Как правило, до достижения подобных результатов требуется 5—10 лет от начала функционирования регистра.

Оценка работы канцер-регистра возможна путем изучения двух характеристик, которые являются неотделимыми друг от друга: полноты охвата и точности собираемой информации [14, 15].

Существует большое число методов, позволяющих качественно (полуколичественно) или количественно оценить полноту охвата регистром случаев заболевания. Наиболее простыми методами полуколичественной оценки являются стабильность показателей заболеваемости во времени, сравнение частоты заболеваемости в различных популяциях, оценка формы кривой повозрастной заболеваемости [15].

Один из методов оценки полноты регистрации канцер-регистра — сравнение полученных повозрастных показателей заболеваемости с «ожидаемым» показателем заболеваемости. Минимальные и максимальные значения повозрастного показателя заболеваемости в зависимости от пола представлены в табл. 5 [27].

К более сложным методикам относят повторное независимое выявление случаев заболевания

Таблица 4. Рекомендации по определению даты диагноза [22]

Дата первого развившегося в хронологическом порядке события (из 6 приведенных ниже) является датой диагноза.

Инициально выбранная дата диагноза может быть изменена на более приоритетную (стоящую выше в списке) в течение 3 мес

1. Дата первого гистологического или цитологического подтверждения ЗН (за исключением гистологического/цитологического исследования при аутопсии). Она включает в себя даты:
 - а) забора материала (биопсии)
 - б) получения материала патологоанатомом
 - в) гистологического/цитологического заключения

2. Дата госпитализации в больницу в связи с данным ЗН

3. Если больной наблюдался только амбулаторно, дата первой амбулаторной консультации в связи с данным ЗН

4. Дата диагноза, отличная от 1, 2, 3

5. Дата смерти, в случае если другая информация отсутствует, за исключением данных о том, что пациент умер от данного ЗН

6. Дата смерти, в случае если опухоль выявлена при аутопсии

Какая бы дата ни была выбрана, дата заболевания не может идти позднее даты начала лечения, решения не проводить лечения или даты смерти. Дата диагноза не влияет на выбор метода его постановки.

(independent case ascertainment), метод захвата — повторного захвата (capture-recapture method), метод оценки соотношения показателя смертности к показателю заболеваемости (mortality/incidence ratio), методы, основанные на оценке свидетельств о смерти (death certificate methods) [14, 15].

Другой характеристикой, отражающей качество работы канцер-регистра, является точность собираемой информации. Под точностью понимают пропорцию случаев в базе данных с определенной характеристикой (например, локализация опухоли, возраст), которые имеют данный признак [14]. К точности собираемой информации относят число случаев:

- 1) с микроскопической верификацией;
- 2) с неопределенным точным гистологическим диагнозом;
- 3) установленных только на основании свидетельства о смерти;
- 4) с отсутствующей информацией.

Одной из характеристик точности информации служит частота случаев заболевания, подтвержденных гистологическим исследованием. Очевидно, что чем больше случаев ЗН подтверждено гистологически, тем более верифицирован диагноз и, соответственно, точнее информация, собираемая канцер-регистром. Однако, поскольку многие регистры кодируют миелограмму при онкогематологических заболеваниях как гистологическое исследование, на практике рассчитывают показатель числа случаев с микроскопической верификацией. Под микроскопической верификацией понимают случаи, имеющие гистологическое или цитологическое подтверждение [14]. Частота случаев с микроскопической верификацией применительно к практике регистрации случаев заболевания у детей должна быть > 90%. Однако следует отметить, что чрезвычайно высокий показатель микроскопической верификации, приближающийся к 100%, свидетельствует о недоучете случаев, диагностируемых только клиническими методами (например, некоторые виды опухолей ЦНС) [15].

Еще одним показателем точности собираемой информации является число случаев с неустановленным точным гистологическим диагнозом, относящимся к подгруппам ICCS-3 Ie, IIe, IIIf, VIc, VIIc, VIIIe, IXe, Xe (только M-8000 — M-8005), XI f (только C76 — C80.9), XIIb [23]. Доля подобных случаев должна быть минимальной (< 5%).

Кроме того, свидетельства о смерти являются важным источником информации о случаях заболевания ЗН, которые не были диагностированы при жизни больного. В случае если свидетельство о смерти является первым и единственным источником информации о заболевании, регистром должны быть предприняты все меры по поиску и выявлению дополнительной клинической информации и микроскопической верификации. Если дополнительной информации выявить не удастся и единственным ее источником остается свидетельство о смерти, то подобный случай трактуется как выявленный только на основании свидетельства о смерти (Death Certificate Only case — DCO) [14, 15]. Свидетельства о смерти не являются столь же точным источником информации, как выписки из истории болезни и гистологические заключения. В связи с этим частота случаев, диагностированных только на основании свидетельства о смерти, не должна превышать 5%. В большинстве канцер-регистров, включенных в проект ACCISS, данный показатель был < 1% [23]. Следует подчеркнуть, что число случаев, установленных на основании только свидетельства о смерти, не является показателем полноты охвата всех случаев заболевания. Оно отражает возможности регистра по выявлению случаев заболевания.

Другим индикатором точности собираемой информации является пропорция случаев в регистре с любой отсутствующей единицей информации, например с отсутствием данных о первичной локализации опухоли, возрасте пациента. Доля подобных случаев должна быть минимальной [14]. Так, частота случаев с неизвестной локализацией первичной опухоли (Primary Site Unspecified — PSU) не должна превышать 5% от числа всех зарегистрированных пациентов.

Защита данных, хранящихся в регистре, является темой отдельного обсуждения, выходящего за рамки данной статьи. Вместе с тем необходимо предпринимать все меры по защите информации, поскольку в большинстве регистров хранятся персонифицированные данные больных.

Помимо сбора данных о случаях заболевания в популяции для расчета показателя заболеваемости, чрезвычайно интересным и необходимым как для практических, так и для исследовательских целей является получение информации о статусе больных после установления диагноза. Минимальные дан-

Таблица 5. Минимальные и максимальные значения повозрастного показателя заболеваемости в зависимости от пола (на 100 тыс. детского населения) [27]

Возраст, годы	Мальчики		Девочки	
	наименьшее значение	наибольшее значение	наименьшее значение	наибольшее значение
0—4	12,3	24,7	9,7	21,4
5—9	8,5	15,6	6,9	12,0
10—14	8,5	15,0	6,8	13,6

ные могут включать информацию о статусе пациента на момент последнего контакта (жив/умер). Эта задача облегчается при наличии доступа к свидетельствам о смерти с указанием ЗН как основной или сопутствующей причины смерти. В ряде стран канцер-регистр получает данные обо всех случаях смерти в регионе, что позволяет его сотрудникам отбирать необходимые свидетельства о смерти, а также отслеживать случаи смерти у излеченных от ЗН больных, погибших по другой причине.

Длительное наблюдение за пациентами, пережившими терапию по поводу ЗН в детском возрасте, позволяет оценивать ее результаты на популяционном уровне (выживаемость), отслеживать случаи развития вторых злокачественных опухолей, мониторировать отдаленные эффекты терапии [13]. В связи с этим необходимо налаживать взаимодействие между детскими и общими канцер-регистрами для длительного (возможно пожизненного) мониторинга больных. В настоящее время подобная система длительного мониторинга внедряется Немецким детским канцер-регистром [13].

Популяционный канцер-регистр может анализировать данные только при наличии доступа к информации о численности населения данной популяции/региона. При этом необходимы не только данные о численности детского населения в возрасте 0—14 лет, но и численности населения для возрастных групп младше 1 года, 1—4, 5—9, 10—14 лет отдельно для каждого пола [8].

Анализ дескриптивных эпидемиологических данных о ЗН детского возраста существенно отличается от такового у взрослых пациентов. Данные отличия включают расчет стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости в возрастной группе 0—14 лет и отдельно для детей в возрасте <1 года жизни, указание латеральности (сторона поражения опухолью) при отдельных видах ЗН детского возраста (нефробластома, ретинобластома) [8].

Стандартизация по возрасту является критическим моментом при сравнении показателей заболеваемости в различных регионах одной страны или в разных странах. Сравнение только «грубых» показателей заболеваемости может дать ложную картину, поскольку не принимает во внимание различия в возрастном составе населения сравниваемых территорий [28]. Существуют прямые и непрямые методы стандартизации. Наиболее распространенным является метод прямой стандартизации по возрасту, при котором в качестве референтной категории используется мировая стандартная численность населения (world standard population) в возрасте до 15 лет (табл. 6) [8].

В случае если численность населения детей до 1 года известна, расчет стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости проводят по следующей формуле:

$$ARS = [(r_0 \times 2,4) + (r_1 \times 9,6) + (r_2 \times 10) + (r_3 \times 9)]/31.$$

Если численность населения детей до 1 года не известна, то расчет осуществляют по аналогичной методике на основании обобщенных данных о численности населения в возрастной группе 0—4 года. Случаи заболевания с неизвестным возрастом из анализа исключаются [8].

Популяционные канцер-регистры служат эталоном мониторинга ЗН как у детей, так и у взрослых пациентов. Однако следует отметить, что несмотря на разработку единых стандартов регистрации и анализа эпидемиологических данных, международный опыт свидетельствует о том, что универсальной модели организации популяционного учета и мониторинга ЗН в детском возрасте не существует. Так, в США регистрация случаев заболевания ЗН во всех возрастных группах, в том числе и у детей, осуществляется Программой SEER, объединяющей 17 популяционных канцер-регистров в различных регионах, охватывающих 26% населения страны [29]. В Канаде организованы как общие канцер-регистры, фиксирующие случаи заболевания во всех возрастных группах, так и специализированные детские популяционные канцер-регистры в отдельных провинциях [30]. Опыт регистрации ЗН у детей в странах Европы также различается. В этом отношении интересным представляется анализ данных ACCISS в Европе [22]. В Скандинавских странах учет всех случаев заболевания осуществляется едиными национальными канцер-регистрами, охватывающими все население указанных стран. В Италии и Франции единые национальные канцер-регистры отсутствуют, но в отдельных регионах этих стран организованы специализированные детские канцер-регистры [1]. Наиболее известным является детский канцер-регистр в провинции Пьемонт (Италия), созданный в 1967 г. [31]. В Великобритании организован Национальный регистр детских опухолей, регистрирующий случаи заболевания у детей 0—14 лет в Англии, Уэльсе и Шотландии. Интересен также опыт

Таблица 6. Состав мировой стандартной численности населения в возрасте 0—14 лет [8]

Возраст, годы	Мировая стандартная численность населения	Повозрастной показатель заболеваемости
0	2400	r_0
1—4	9600	r_1
5—9	10 000	r_2
10—14	9000	r_3
0—14	31 000	

Германии, Беларуси, Венгрии и Нидерландов, в которых успешно сосуществуют как общие, так и специализированные детские национальные канцер-регистры (в Нидерландах только для случаев заболевания лейкозами). Наиболее крупным специализированным детским канцер-регистром в мире сегодня является Немецкий детский канцер-регистр, регистрирующий 1800 случаев заболевания в год [12]. Организованный в 1980 г., он охватывает всю территорию страны. При этом по существующему в Германии законодательству только этот регистр имеет право на сбор информации о случаях заболевания ЗН у детей и подростков младше 18 лет. После регистрации и обработки данных информация передается в общие популяционные канцер-регистры отдельных федеральных земель.

В заключение необходимо отметить, что проведение как мероприятий противоопухолевого контроля, так и эпидемиологических исследований не возможно без существования популяционных канцер-регистров, осуществляющих свою работу на основании международных стандартов и рекомендаций. Создание подобных канцер-регистров в нашей стране существенно улучшило бы мониторинг ЗН в детском возрасте и положительно повлияло на эффективность лечения ЗН у детей, так как позволило бы внедрить наиболее эффективные модели терапии. Популяционные канцер-регистры сделали бы возможным осуществление проспективной оценки как выживаемости в регионах в зависимости от вида лечения, так и своевременности проведения диагностических мероприятий в каждом конкретном случае и в регионе в целом.

Л и т е р а т у р а

- Desandes E., Clavel J., Berger C. et al. Cancer incidence among children in France, 1990—1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(7):742—8.
- Robison L.L., Green D.M., Hudson M. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005;104(11 Suppl):2557—64.
- Muir C.S., Demaret E., Boyle P. The cancer registry in cancer control: an overview. In: *The role of the registry in cancer control*. D.M. Parkin, G. Wagner, C.S. Muir eds. Lyon: IARC Scientific Publications no. 66, 1985. p. 13—26.
- Jensen O.M., Storm H.H. Purposes and uses of cancer registration. In: *Cancer registration*. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan et al. eds. Principles and methods. Lyon: IARC Scientific Publications no. 95, 1991. p. 7—21.
- Armstrong B.K. The role of the registry in cancer control. *Cancer Causes Control* 1992;3:569—79.
- Parkin D.M. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer* 2006;6:603—12.
- MacLennan R. Items of patients information which may be collected by registries. In: *Cancer registration*. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan et al. eds. Principles and methods. Lyon: IARC Scientific Publications no. 95, 1991. p. 43—63.
- Parkin D.M., Kramarova E., Draper G.J. et al. *International incidence of childhood cancer, vol. II*. Lyon: IARC scientific publication no. 144, 1998.
- Powell J. Data sources and reporting. In: *Cancer registration*. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. et al. eds. Principles and methods. Lyon: IARC Scientific Publications no. 95, 1991. p. 29—42.
- Evaluation of clinical care by cancer registries. Ed by Sankila R., Black R., Coebergh J.W.C. et al. IARC Technical Publication no. 37, 2003.
- Michaelis J., Kaatsch P. Use of information from clinical trials for an integrated cancer registry. *Methods Inf Med* 1990;29:92—8.
- Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry — annual report 2006/07 (1980—2006). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany, 2008. www.kinderkrebsregister.de
- Debling D., Spix C., Blettner M. et al. The cohort of long-term survivors at the German Childhood Cancer Registry. *Klin Padiatr* 2008;220:371—7.
- Bray F., Parkin D.M. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I — comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009;45:747—55.
- Parkin D.M., Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part II — completeness. *Eur J Cancer* 2009;45:756—64.
- Birch J.M., Marsden H.B. A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 1987;40:620—4.
- Kramarova E., Stiller C.A. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer* 1996;68:756—65.
- Steliarova-Foucher E., Stiller C., Lacour B., Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer, 3rd ed.* Cancer 2005;103:1457—67.
- Fritz A., Percy C., Jack A. et al. eds. *International Classification of Diseases for Oncology, 3rd ed.* Geneva: World Health Organization, 2000.
- Feltbower R.G., McNally R.J., Kinsey S.E. et al. Epidemiology of leukaemia and lymphoma in children and young adults from the north of England, 1990—2002. *Eur J Cancer* 2009;45(3):420—7.
- Birch J.M., Alston R.D., Kelsey A.M. et al. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England, 1979—1997. *Br J Cancer* 2002;87:1267—74.
- Recommendations for coding of incidence date. European Network of Cancer Registries. <http://www.enrc.com.fr/incideng.pdf> [Access 25.08.2009]
- Steliarova-Foucher E., Kaatsch P., Lacour B. et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978—1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:1915—51.
- <http://seer.cancer.gov/tools/mphrules/> [Access 25.08.2009]
- http://www.iacr.com.fr/MPrules_july2004.pdf. [Access 25.08.2009]
- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W., eds. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2001.
- Cancer incidence in five continents. Vol. VIII. D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay et al. IARC Scientific Publication No. 155, 2002.
- Boyle P., Parkin D.M. Statistical methods for registries. In: *Cancer registration*. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan et al. eds. Principles and methods. Lyon: IARC Scientific Publications no. 95, 1991. p. 126—58.
- <http://seer.cancer.gov/about/index.html>. [Access 25.08.2009]
- Greenberg M.L., Barr R.D., DiMonte B. et al. Childhood cancer registries in Ontario, Canada: lessons learned from a comparison of two registries. *Int J Cancer* 2003;105(1):88—91.
- Dalmaso P., Pastore G., Zuccolo L. et al. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967—2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Haematologica* 2005;90(9):1197—204.